



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Frecuencia de anticuerpos contra Hanta virus en
grupo ocupacional expuesto al reservorio en el Valle
del Alto Mayo, selva alta del departamento de San
Martín – Perú**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Epidemiología

AUTOR

Franco Ronald ROMANÍ ROMANÍ

ASESOR

Jorge Odón ALARCÓN VILLAVERDE

Lima, Perú

2020



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Romaní N. Frecuencia de anticuerpos contra Hanta virus en grupo ocupacional expuesto al reservorio en el Valle del Alto Mayo, selva alta del departamento de San Martín – Perú [Tesis]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2020.

HOJA DE METADATOS COMPLEMENTARIOS

Código ORCID del autor	https://orcid.org/0000-0002-6471-5684
DNI o pasaporte del autor	41385189
Código ORCID del asesor	https://orcid.org/0000-0002-0800-2380
DNI o pasaporte del asesor	07215467
Grupo de investigación	Sección de Epidemiología, Instituto de Medicina Tropical de la UNMSM
Agencia financiadora	Perú, Universidad Nacional Mayor de San Marcos.
Ubicación geográfica donde se desarrolló la investigación	Región San Martín, Perú Lima Metropolitana, Perú Latitud: -6.015966 Longitud: -76.992966
Año o rango de años que la investigación abarcó	2010-2012
Disciplinas OCDE	Epidemiología http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.09 Enfermedades infecciosas http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.08 Medicina tropical http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.03.06



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América



Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado
Sección Maestría

ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 28 días del mes de octubre del año dos mil veinte siendo las 05:00 pm, bajo la presidencia del Dr. Sergio Eli Recuenco Cabrera con la asistencia de los Profesores: Mg. Javier Roger Raúl Vargas Herrera (Miembro), Mg. César Arturo Gutiérrez Villafuerte (Miembro), y el Dr. Jorge Odón Alarcón Villaverde (Asesor); el postulante al Grado de Magister en Epidemiología, Bachiller en Medicina Humana, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **“FRECUENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA HANTA VIRUS EN GRUPO OCUPACIONAL EXPUESTO AL RESERVORIO EN EL VALLE DEL ALTO MAYO, SELVA ALTA DEL DEPARTAMENTO DE SAN MARTÍN - PERÚ”** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Epidemiología. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 17**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN EPIDEMIOLOGÍA** al postulante **FRANCO RONALD ROMANÍ ROMANÍ**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo la 06:30 pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Mg. Javier Roger Raúl Vargas Herrera
Profesor Asociado
Miembro

Mg. César Arturo Gutiérrez Villafuerte
Profesor Asociado
Miembro



Dr. Jorge Odón Alarcón Villaverde
Profesor Principal
Asesor

Dr. Sergio Eli Recuenco Cabrera
Profesor Auxiliar
Presidente

ÍNDICE GENERAL

Capítulo	Página
Resumen	
Capítulo 1: Introducción	1
1.1 Situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	3
1.3 Justificación teórica	4
1.4 Justificación práctica	5
1.5 Objetivos	5
Capítulo 2: Marco Teórico	7
2.1 Marco epistemológico de la investigación	7
2.2 Antecedentes de la investigación	10
2.3 Bases teóricas	12
Capítulo 3: Metodología	15
3.1 Diseño de investigación	15
3.2 Ámbito de estudio	15
3.3 Población de estudio	16
3.4 Unidad de análisis	16
3.5 Tamaño muestral	16
3.6 Selección muestral	16
3.7 Variables	18
3.8 Técnica de recolección de datos	19
3.9 Análisis e interpretación de información	20
3.10 Aspectos éticos	20
Capítulo 4: Resultados	21
4.1 Presentación de resultados	21
4.2 Discusión	24
Conclusiones	27
Recomendaciones	27
Referencias bibliográficas	29

LISTA DE CUADROS

Tabla 1: Características demográficas, condiciones del hogar y trabajo agrícola en arroceros del Valle del Alto Mayo

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: *Ámbito geográfico del estudio*

Figura 2: *Tamaño muestral en las 11 comisiones de regantes del Valle del Alto Mayo*

RESUMEN

Introducción: Se cuenta con limitada evidencia sobre la exposición al hanta virus en el Perú, los casos reportados y estudios de seroprevalencia en febriles y población asintomática provienen de la región Loreto, sin embargo, existen grupos ocupacionales expuestos a los potenciales reservorios del hantavirus en regiones sin circulación conocida del virus. **Objetivo:** Determinar la frecuencia de anticuerpos contra el hanta virus en agricultores de arroz de un valle ubicado en una zona tropical del Perú. **Métodos:** Estudio transversal en una muestra de 250 agricultores de arroz captada en 2010 en el valle Alto Mayo de la región San Martín. Se determinó la presencia de anticuerpos IgG mediante ELISA indirecto, y anticuerpos IgM mediante ELISA de captura. Aplicamos un cuestionario estructurado de características del hogar y trabajo vinculadas a exposición con roedores. **Resultados:** No encontramos agricultores con anticuerpos IgG, identificamos un caso con anticuerpos IgM (0,40%, IC95%: 0,01 a 2,21). El caso encontrado tenía contacto frecuente con ratas y roedores en la vivienda y campo de cultivo. **Conclusiones:** Mostramos la primera evidencia serológica de infección por hanta virus en la región San Martín, área en la cual previamente no se han notificado casos, ni realizado estudios serológicos. Si bien, la evidencia proviene de un estudio exploratorio, el grupo ocupacional estudiado está muy expuesto a roedores debido a sus condiciones de vivienda, así como por sus prácticas laborales.

Palabras clave: *Hantavirus; Infecciones por Hantavirus; Serología; Agricultores; Perú (Fuente: DeCS BIREME).*

ABSTRACT

Introduction: There is limited evidence on exposure to hanta virus in Peru. Reported cases and seroprevalence studies in febrile and asymptomatic population come from the Loreto region, however, there are occupational groups exposed to potential hantavirus reservoirs in regions without previous cases. **Objective:** To determine the frequency of antibodies against the hanta virus in rice farmers in a valley located in a tropical area of Peru. **Methods:** Cross-sectional study in a sample of 250 rice farmers enrolled in 2010 in the Alto Mayo valley of the San Martín region. The presence of IgG antibodies was determined by indirect ELISA, and IgM antibodies by capture ELISA. We apply a structured questionnaire of household and work characteristics related to exposure with rodents. **Results:** We did not find farmers with IgG antibodies. We identified a case with IgM antibodies (0,40%, 95% CI: 0,01 to 2,21). The case had frequent contact with rats and rodents in the home and crop field. **Conclusions:** We reported the first serological evidence of infection of hanta virus in San Martín region, an area in which no cases have been previously reported and nor serological studies have been performed. Although the evidence comes from an exploratory study, the occupational group studied is very exposed to rodents due to their housing conditions, as well as their work practices.

Key words: *Hantavirus; Hantavirus Infections; Serology; Farmers; Peru* (source: MeSH NLM).

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1.1 Situación problemática

El hanta virus es un género de virus compuesto por 45 especies diferentes, y hospedado naturalmente sin producir daños aparentes en mamíferos pequeños, predominantemente ratas y ratones. (Dearing & Dizney, 2010) El género Hanta virus pertenece a la familia *Bunyaviridae*, a diferencia de otros miembros de esta familia presenta una característica ecológica importante: no es transmitida por vectores artrópodos. La transmisión ocurre vía inhalación de partículas aerosolizadas de orina, saliva y heces de roedor. Esta forma de transmisión es la principal entre el reservorio animal y humanos accidentalmente infectados, también es posible la transmisión directa a través de mordeduras e incluso estudios experimentales han especulado la transmisión a través de ingestión de comida contaminada. (Krüger, Schönrich, & Klempa, 2011)

La severidad de la enfermedad por hanta virus varía de leve a moderada con una tasa de fatalidad de hasta el 35%. Los cuadros clínicos que son fiebre hemorrágica con síndrome renal (HFRS) y síndrome cardiopulmonar por hanta virus (HCPS), pueden estar asociados con trombocitopenia aguda y cambios en la vascularidad pulmonar. El síndrome causado por hantavirus del viejo mundo (Europa, Asia) causa generalmente afectación renal (HFRS), mientras hantavirus del nuevo mundo (América) causa falla cardiopulmonar (HCPS). (Jonsson, Figueiredo, & Vapalahti, 2010; Krüger et al., 2011; Pinto Junior, Hamidad, Albuquerque Filho, & Dos Santos, 2014)

Los cambios naturales y antropogénicos del medio ambiente parecen impactar la ecología del hantavirus y de sus hospederos naturales, así como la incidencia de enfermedad por hanta virus en humanos. (Dearing & Dizney, 2010; Prist, Uriarte, Fernandes, & Metzger, 2017; Tian & Stenseth, 2019) Aunque existe aún pocos estudios, hay evidencia de que ciclos climáticos naturales como el Fenómeno del niño puede aumentar la prevalencia de hantavirus si existen hospederos naturales y disponibilidad de alimentos, además se ha observado que los cambios climáticos tienen un menor

efecto si los roedores (hospederos naturales) con controlados por predadores. Se ha observado también que alteraciones producidas por el hombre en los terrenos como implementación de zonas para agricultura pueden aumentar la prevalencia de hantavirus. (Slennig, 2010)

En julio del 2011, la Dirección general de Epidemiología (DGE) confirmó un caso de Síndrome pulmonar por Hanta virus en una mujer de 29 años con resultado fatal, usando rt-PCR, dicho virus presentó una homología de 97% con el Hantavirus Seoul (AB355731). (Dirección General de Epidemiología. MINSA-PERU. 2011) Actualmente en el Perú este virus no está dentro del grupo de enfermedades reportadas en el sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

Existen algunos estudios transversales de seroprevalencia de hanta virus en agricultores, los cuales muestran que en países o zonas endémicas existe elevada prevalencia comparado con otros grupos. (Ahlm et al., 1998; Jameson et al., 2014; Souza, Machado, Figueiredo, & Boff, 2011; Vapalahti, Paunio, Brummer-Korvenkontio, Vaheri, & Vapalahti, 1999) En países o zonas no endémicas, un estudio no encuentra dicha asociación, existiendo igual riesgo en donantes asintomáticos que en grupos ocupacionales expuestos. (Schultze et al., 2007) Existen algunos estudios de seroprevalencia en población aparentemente asintomática, los cuales no encuentran diferencias significativas según género y edad. Por ejemplo, en Venezuela la seroprevalencia reportada fue de 1,7% (Rivas et al., 2003), en Chile de 1,07% (Muñoz-Zanzi et al., 2015), las mayores prevalencias han sido reportadas en Argentina (Pini N et al, 2003), Paraguay y Brasil (Souza et al., 2012).

Se han planteado dos hipótesis para explicar las grandes diferencias entre la epidemiología del hanta virus entre regiones y países, así como en diferentes áreas dentro de un mismo país (Jiang et al., 2017). Una de ellas propone la existencia de distintas cepas de hantavirus, algunas de las cuales son menos virulentas, la segunda propone la existencia de dos variables: la naturaleza de la exposición y la constitución genética del huésped. (Souza et al., 2011)

En el 2010, se realizó un estudio de seroprevalencia de Leptospirosis en agricultores de arroz, donde se encontró una elevada prevalencia de serología positiva según método de aglutinación microscópica (MAT) (64,7%), en dicho grupo 69% de agricultores refiere contacto directo con ratas en el campo de cultivo. Ninguno de los participantes de este estudio presentó sintomatología al momento de la evaluación. (Alarcón-Villaverde, Romani-Romani, Tejada, Wong-Chero, & Céspedes-Zambrano, 2014) A pesar que la severidad de la enfermedad por hanta virus puede variar de leve a severa y la letalidad llega hasta el 35%. (Krüger et al., 2011) Es posible que en un área o región puedan desarrollarse casos leves o asintomáticos que no puedan ser reconocidos como HCPS o casos de hantavirus, y por lo tanto no hayan sido reportados y detectados. (Castillo Oré et al., 2012; Montgomery et al., 2012; Souza et al., 2011) Esta posibilidad reforzaría la sospecha que casos atípicos o leves de infección por hanta virus podrían estar ocurriendo y en algunas regiones podría ser la principal razón de que infecciones por hanta virus no estén siendo identificados.

Un estudio epidemiológico en Colombia, realizado el 2013 detectó anticuerpos IgG contra hantavirus Maciel y Araraquara en 8,4% de 286 agricultores, el estudio sugiere a este grupo ocupacional como frecuentemente expuesto a uno o más variantes de hantavirus. (Guzmán et al., 2013) Se ha reportado que más del 70% de casos de HCPS trabajó o vivía en áreas dedicadas a la agricultura y que aproximadamente el 93% fueron varones mayores de 20 años. (Prist et al., 2017) Estos estudios describen el riesgo ocupacional de los agricultores a la infección por el virus del hanta virus, en el Perú no se cuenta con evidencia sobre el estudio de infección por este virus en este grupo ocupacional.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál es la frecuencia de anticuerpos contra hanta virus en un grupo ocupacional expuesto al reservorio de la infección en el Valle del Alto Mayo, región San Martín?

1.3 Justificación teórica

La infección por hanta virus es actualmente una preocupación para la salud pública nacional, debido al reporte de casos confirmados de HCPS con desenlace fatal en la ciudad de Iquitos, departamento de Loreto en el 2011. Si bien hasta el momento sólo se han notificado casos fatales en dicha región, existe evidencia de circulación de roedores silvestres y población expuesta, no sólo en Iquitos, sino también en muchas ciudades de la amazonia peruana, como Moyobamba, Rioja, Nueva Cajamarca, entre otras. Esta situación plantea un riesgo latente de aparición de casos que podrían ir desde asintomáticos hasta severos e incluso fatales.

Las provincias de Moyobamba y Rioja del departamento de San Martín, forman parte del valle del Alto Mayo dicha región tiene varias características para la emergencia de esta zoonosis como: 1. cambios en los usos de terreno y agua, y de las prácticas agrícolas, deforestación para la generación de terrenos para el cultivo de arroz, disrupción de nichos ecológicos como la eliminación de predadores naturales de los roedores (serpientes); 2. Cambios demográficos y sociales, como el aumento de la población, migración de zonas de la sierra (Cajamarca) y selva (Iquitos, Pucallpa), pobreza y desnutrición; 3. Deficiente o ausencia de vigilancia epidemiológica para esta infección; 4. Aumento de la actividad comercial en esta zona, ya que esta zona es ruta de salida hacia la costa (Chiclayo), a partir de ciudad como Yurimaguas, el cual es un importante puerto fluvial principalmente con comunicación a Iquitos y Pucallpa; y 5. Cambios climáticos, exceso de lluvias e inundaciones y cambios en la vegetación. (Cabello C & Cabello C, 2008; Prist et al., 2017; Slenning, 2010)

La evidencia disponible permite plantear la hipótesis de la circulación del hantavirus en un grupo ocupacional expuesto y en un área geográfica sin evidencia documentada de la circulación del virus en humanos o reservorios. Para indagar acerca de la verosimilitud de esta hipótesis se realizó el presente estudio exploratorio, cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de anticuerpos contra el hantavirus en agricultores de arroz de un valle ubicado en una zona subtropical del Perú.

1.4 Justificación práctica

La detección de serología positiva compatible con infección pasada o reciente en grupos expuestos a los reservorios naturales evidenciaría la circulación del virus en esta región, lo cual haría necesario implementar las medidas de control del reservorio de manera urgente, e intervenciones para el cambio de prácticas laborales y condiciones de vida de todas las personas dedicadas a la agricultura e incluso en población general.

Para realizar esta propuesta de investigación previamente se coordinó con los responsables del laboratorio de Metaxénicas virales del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud (INS) para la realización de la serología IgM e IgG para hanta virus en muestras recolectadas en un estudio previo realizado también en forma conjunto por la Sección de Epidemiología de la UNMSM y el INS (Alarcón-Villaverde et al., 2014) Producto de dichas coordinaciones fue viable el procesamiento de las muestras. El estudio contó con aprobación del Comité de Investigación del Instituto Nacional de Salud, así como del Comité Institucional de Ética en Investigación del INS. Dentro de las limitaciones están:

- Estudio en repositorio de muestras de estudio previo para la determinación de seroprevalencia de leptospirosis.
- El tamaño muestral fue calculado para una prevalencia esperada de Leptospirosis del 56%.
- No existen registros de casos de enfermedad por hanta virus en esta región.
- A pesar de ser un grupo de alto riesgo de contacto con reservorios animales, no existen estudios previos o antecedentes en casos o seropositivos.
- Debido a que esperamos una baja prevalencia, los hallazgos no tendrán la potencia necesaria para una estimación de la prevalencia.

1.5 Objetivos

1.5.1 *Objetivo General:*

Determinar la frecuencia de serología positiva al hanta virus en un grupo ocupacional expuesto al reservorio en el valle del Alto Mayo, Selva Alta de la región San Martín-Perú.

1.5.2 *Objetivos Específicos:*

- Describir las características demográficas, epidemiológicas y laborales de los agricultores de arroz del Valle del Alto Mayo, Selva Alta de la región San Martín-Perú.
- Determinar la frecuencia de anticuerpos IgM contra hanta virus en un grupo ocupacional expuesto al reservorio.
- Determinar la frecuencia de anticuerpos IgG contra hanta virus en un grupo ocupacional expuesto al reservorio.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

2.1 Marco epistemológico de la investigación

Los Hantavirus forman un género único dentro de la familia *Bunyaviridae*. Los viriones hanta virus tienen envoltura y son partículas esféricas de 80 a 110 nm. de diámetro. El genoma viral consiste de tres segmentos de cadena de RNA, el segmento L codifica la RNA polimerasa, el segmento medio codifica una glicoproteína precursora y el segmento S que codifica la nucleocápside proteica. (Jonsson et al., 2010; Krüger et al., 2011)

La distribución geográfica y epidemiología de los casos de enfermedad en humanos son consecuencia de la distribución e historia natural del reservorio. El hanta virus produce infección crónica sin daño aparente en sus hospederos naturales (mamíferos pequeños). En la mayoría de casos, la infección adquirida en humanos se da después de contacto directo con roedores infectados o con sus excretas, orina o saliva las cuales ingresan al organismo mediante inhalación de aerosol que contienen el virus. En Sudamérica, la transmisión persona a persona no ha sido observada para la mayoría de hanta virus, sin embargo, casos de transmisión persona a persona de Andes virus han sido reportadas, aunque raramente en Argentina y Chile. (Firth et al., 2012; Krüger et al., 2011)

Investigaciones recientes sugieren que el hábitat y características del terreno podrían promover o contener la prevalencia de hanta virus en sus reservorios. La epidemiología del hanta virus tanto en Europa como en América, obedece a disturbios que el hombre pueda ocasionar en el terreno. (Jonsson et al., 2010; Prist et al., 2017)

La severidad de la enfermedad por hanta virus puede variar de leve a severo con casos de fatalidad de hasta 35%. Produce dos cuadros clínicos clásicos la HFRS y HCPS, los cuales pueden estar asociados a trombocitopenia y cambios en la permeabilidad vascular. En el viejo mundo (Europa Asia y África) el cuadro predominante es la afectación renal, mientras que en el Nuevo mundo (América) predomina la falla

cardiopulmonar. Casos de HCPS han sido reportados en los Estados Unidos, Canadá, Argentina, Bolivia, Brasil, Chile, Panamá, Paraguay, Uruguay (Alonso et al., 2019; Fonseca, Oliveira, & Duarte, 2018; Jonsson et al., 2010) y en Perú. (Casapía et al., Dirección General de Epidemiología. MINSA-PERU. 2011)

Las infecciones oligosintomáticas o asintomáticas de hanta virus, sin compromiso cardiopulmonar han sido reportadas, esto podría los casos de individuos en América del Sur con anticuerpos inmunoglobulina G para hanta virus y que no han presentado un síndrome HCPS reconocible. (Jonsson et al., 2010) En pacientes febriles de la provincia de Maynas en Loreto, en los cuales se encontró anticuerpos IgM para hanta virus, el cuadro clínico fue fiebre autolimitada indiferenciada, con algunos síntomas poco específicos como escalofríos, dolor de cabeza, malestar, mialgia, artralgias y anorexia. (Castillo Oré et al., 2012) Otro estudio en el estado de Goias en Brasil encontró anticuerpos IgM contra hanta virus en 17 de 429 personas (3,9%), ningún participante recordó síntomas sugestivos de HCPS. (Moreli, Novaes, Flor, Saivish, & Costa, 2017)

El periodo de incubación antes del inicio de los síntomas es frecuentemente entre 2 y 3 semanas, sin embargo, han sido reportados periodos de tiempo que pueden ir entre 1 y 6 semanas. En las fases tempranas de enfermedad que duran entre 3 y 5 días, ambas formas clínicas presentan fiebre, mialgias, dolor de cabeza, dolor de espalda, dolor abdominal, náuseas y vómitos. En la siguiente fase que dura entre 2 y 7 días, se presenta hipotensión, que puede resultar en shock cardiogénico y muerte. En pacientes con HCPS ocurre edema pulmonar e incluso falla pulmonar la cual requiere, aporte de oxígeno, intubación con ventilación mecánica. Pacientes con HFRS presentan principalmente falla renal, y en casos severos requieren hemodiálisis durante la fase de oliguria/anuria La mejora clínica es usualmente rápida en los casos no mortales, después de pocos días, el periodo de convalecencia empieza y puede durar varias semanas. (Krüger et al., 2011)

Los síndromes por Hanta virus son consideradas enfermedades agudas. (Jonsson et al., 2010; Krüger et al., 2011; Mir, 2010) Existen bastantes diferencias de la severidad del curso clínico la cual es dependiente del tipo de hanta virus que causa la infección y de

propiedades adicionales de la persona. Por ejemplo, el caso reportado en Iquitos en julio del presente año, fue causado por el Hanta virus Seoul (AB355731) (SEOV), el cual tiene como reservorio al *Rattus spp.* La severidad del cuadro clínico de dicho hanta virus es catalogado como leve y tiene una tasa de fatalidad de menos del 1%. (Krüger et al., 2011) Por lo tanto, es posible que esta especie de hanta virus que produce un cuadro clínico leve este circulando en roedores y causando en humanos cuadros clínicos asintomáticos y leves, que no están siendo reportados. Situación diferente es la del hanta virus Andes (ANDV) que produce el síndrome HCPS, con una fatalidad de entre 25 y 35%. (Alonso et al., 2019) Desde la emergencia de HCPS en los Estados Unidos en 1993, sólo 5,5% de casos reportados al CDC fueron niños menores de 16 años, lo cual hace plantear la hipótesis que en la infección por hanta virus en niños tiene menor probabilidad de desarrollar cuadros severos comparados con los adultos. (de St. Maurice et al., 2017)

El diagnóstico de la infección por hanta virus es realizado mediante cuatro categorías de pruebas diagnósticas: pruebas serológicas, reacción en cadena de la polimerasa de transcripción reversa, inmunohistoquímica y cultivo del virus. (Mattar, Guzmán, & Figueiredo, 2015)

Respecto a las pruebas serológicas, las tres proteínas estructurales del hanta virus (Gn, Gg y N) inducen niveles elevados de anticuerpos IgM, los cuales pueden detectarse desde el inicio de los síntomas. El ELISA es la prueba más usada para la detección de anticuerpo IgM en sangre de paciente en etapa aguda de enfermedad, y anticuerpos IgG en etapa de convalecencia. Las fases agudas y convalecientes deberían mostrar un aumento de 4 veces de los títulos de anticuerpos IgG o la presencia de IgM en la fase aguda de personas con infección positiva para hanta virus. La mayoría de pruebas serológicas usan antígenos de hanta virus obtenidos por técnicas recombinantes de ADN, los diferentes ELISA disponibles tienen sensibilidad y especificidad superiores al 95%, e incluyen varios tipos de antígenos. (Guzmán et al., 2013; Mattar et al., 2015)

Otros métodos diagnósticos usados son la inmunohistoquímica y la reacción en cadena de polimerasa (PCR). El PCR es un análisis muy sensible y puede ser usado para la detección de RNA de hanta virus en muestras infectadas, como tejido pulmonar y sangre de pacientes infectados, sin embargo, el PCR tienen a falsos positivos por contaminación por lo que debería ser considerado como un método experimental con uso limitado para fines de diagnóstico de infección de hanta virus. (Jonsson et al., 2010; Krüger et al., 2011; Watts et al., 1999)

Respecto al diagnóstico diferencial, existen muchas etiologías con las cuales podría ser confundida como neumonía, endocarditis bacteriana, tularemia, histoplasmosis, coccidiomycosis, leptospirosis, dengue, condiciones no infecciosas como infarto de miocardio, edema pulmonar y síndrome de Goodpasture en el caso de síndrome HPS. (Mattar et al., 2015)

Hasta el momento, no se tienen antivirales, vacunas o inmunoterapia aprobada por la FDA para el tratamiento específico de enfermedad por hanta virus. La prevención de la enfermedad causada por hanta virus se basa en el control del reservorio, mediante la eliminación de refugios de roedores y de fuentes de alimentos expuestos alrededor de casa y campos de cultivo, eliminación de roedores dentro de casa y campo de cultivos, prevención de su ingreso al hogar. Otras medidas incluyen la prevención en personas con riesgo ocupacional y de exposición a roedores silvestres. Además de minimizar el riesgo de exposición a hanta virus, la prevención de la enfermedad podría verse beneficiada si se implementa la vacunación efectiva de poblaciones en riesgo, o la vacunación de individuos en áreas endémicas. (Jonsson et al., 2010; Krüger et al., 2011)

2.2 Antecedentes de investigación

En el Perú la infección por hanta virus no está dentro del grupo de enfermedades reportables del sistema nacional de vigilancia epidemiología. Estudios sobre hanta virus en nuestro país son escasos, existen tres comunicaciones: una realizado en 1996 en Iquitos, en donde se detectó la presencia de anticuerpo contra hanta virus en 21,4% de

56 ejemplares de “rata pigmea del arroz” (Watts et al., 1999) Otro estudio reporta que el rango de distribución geográfico de este reservorio (*O. microtis*) es la cuenca del río Amazonas y continua río arriba hacia Perú, Bolivia y Paraguay. (Richter, Hanson, Cajimat, Milazzo, & Fulhorst, 2010) Estos estudios ponen en manifiesto la existencia de reservorios y del virus circulante en áreas cercanas al río Amazonas, incluyendo ciudades como Iquitos, Yurimaguas, Pucallpa (Loaiza, 2018), y que por fenómenos de constante migración y actividad comercial tanto reservorios como ratas o ratones infectados por el virus hayan llegado a la zona del valle del Alto Mayo.

En el año 1998 se realizó un estudio de seroprevalencia en la ciudad de Iquitos en 1537 escolares y 257 pacientes febriles, encontrándose 0.5% y de 2% de anticuerpos IgG positivos. (Cilloniz, 1998) Un estudio realizado en la provincia de Maynas, Loreto encontró que en 15 de 5174 (0,3%) sujetos enrolados en una vigilancia de febriles entre 2007 y 2010 fueron reactivos al ELISA IgM, por otro lado, entre pacientes febriles que acudieron a clínicas de la ciudad de Iquitos entre 2007 y 2010, 38 de 5174 (0,7%) presentaron anticuerpos IgG frente a hanta virus. Por último, 36 de 2063 (1,7%) participantes sanos de Iquitos tuvieron anticuerpos IgG reactivos a uno o más antígenos de hanta virus, en este último grupo, entre quienes vivían en zona urbana la frecuencia fue de 26/1186 (2,2%), mientras que en zona rural fue de 10/877 (1,1%). (Castillo Oré et al., 2012)

Estudios previos plantean la existencia de cepas de hantavirus menos virulentas que producirían cuadros clínicos leves e incluso casos asintomáticos, los cuales no fueron diagnosticados y por ende reportados al sistema de vigilancia epidemiológica. (Souza et al., 2011) Sin embargo a pesar de esta probable explicación, ha sido reportado un caso mortal y confirmado de SPH por hanta virus en Iquitos, el cual fue causado según el PCR por una especie de Hanta virus (SEOV) que según la literatura produce cuadros clínicos leves, con una tasa de fatalidad de menos del 1%. (Dirección General de Epidemiología. MINSA-PERU., 2011) Esta situación plantea la posibilidad de circulación tanto del reservorio como el virus en esta región geográfica y que, por

características propias del virus, no se estén diagnosticando cuadros clínicos o enfermedad por hanta virus.

Otros dos casos ocurridos en el 2011, han sido reportados. Ambos casos procedieron de la zona rural de Iquitos, tenían como ocupación la actividad agrícola y presentaron Síndrome pulmonar por Hantavirus el secuenciamiento genético correspondió al tipo RIOMV, los títulos de anticuerpos IgM fueron de 1/6400 y 1/1600. Uno de los casos fue fatal y en ambos casos las manifestaciones clínicas iniciales fueron bastante inespecíficas. (Casapía M et al, 2012)

Un estudio realizado entre el 2009 y 2010, en la región de Madre de Dios capturó 362 roedores, de los cuales 155 (42,8%) fueron *Oligoryzomys microtis*, 49 (13,5%) fueron *Necomys lenguarum*, 41 (11,3%) fueron *Hylaeamys spp.*, 35 (9,7%) fueron *Euryoryzomys nitidus* y 34 (9,4%) fueron *Neacomys spinosus*. Luego del análisis mediante ELISA encontró seis (1,7%) roedores con anticuerpos IgG para hanta virus. En uno de los roedores se logró el secuenciamiento, y el análisis filogenético identificó a la variante Andes virus. (Razuri et al., 2014)

2.3 Bases teóricas

Hanta virus: son un género único dentro de la familia *Bunyaviridae*. Los viriones de Hanta virus son partículas esféricas y recubiertas de 80 a 110 nm. Su genoma consiste de tres segmentos de Ácido Ribonucleico (ARN) de sentido negativo: el segmento mayor (L) codifica la polimerasa viral ARN, el segmento medio (M) es un precursor glucoproteico el cual es co-translacionalmente fragmentado en glucoproteínas de cubierta Gc y Gn; y el segmento pequeño (S) codifica la nucleocápside proteica. (Krüger et al., 2011)

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas es un método popular para la detección de anticuerpos en sangre de pacientes. La detección de anticuerpos IgM contra Hantavirus se da durante la elevación de dichos anticuerpos durante la infección. ELISA

IgG en conjunción con ELISA IgM son usado para el diagnóstico de enfermedad por Hantavirus. El suero de fase aguda y convaleciente refleja un incremento de 4 veces en los títulos de anticuerpos IgG o la presencia de anticuerpos IgM. Los anticuerpos IgG son anticuerpos de larga duración y permanecen circulantes muchos años después de la infección. (Mattar et al., 2015)

Reservorio: el Hanta virus produce infección crónica sin daño aparente en sus reservorios naturales principalmente pequeños mamíferos. La especie de Hanta virus se encuentra estrictamente asociadas con reservorios específicos, principalmente roedores. Usualmente un tipo particular de hantavirus es transmitido sólo por una o muy pocas especies relacionadas de roedores. De esta forma el rango geográfico de cada hantavirus es limitado (aunque no necesariamente determinado) al rango geográfico del reservorio natural. (Firth et al., 2012; Krüger et al., 2011)

Síndrome Hanta Virus cardiopulmonar (SPH):

La Dirección General de Epidemiología ha adoptado la definición del Centro de Control de Enfermedades de los Estados Unidos. (CDC. Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) Case Definition., 2012)

Caso probable:

Es todo caso si presenta las siguientes características clínicas:

- Una enfermedad febril ($> 38,3$ °C) con edema intersticial difuso bilateral que radiológicamente puede parecerse a un síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), que requiere oxígeno suplementario, desarrollado dentro de las 72 horas de hospitalización y que ocurre en una persona previamente sana, ó
- Defunción por una enfermedad respiratoria inexplicable, con un examen de necropsia que demuestra edema pulmonar no cardiogénico sin una causa identificable, ó
- Paciente con enfermedad febril ($> 38,3$ °C) y antecedente de exposición a la misma fuente de infección de uno o más casos de SPH confirmados por laboratorio.

Caso confirmado:

Es todo caso probable que cumple alguno de los siguientes criterios de confirmación por laboratorio:

- Detección de la IgM específica de hantavirus o aumento de los títulos de la IgG específica de hantavirus, ó
- Detección de secuencia de ARN específicos de hantavirus por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras clínicas, ó
- Detección de antígenos de hantavirus mediante técnicas de inmunohistoquímica.

CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

3.1 Diseño de investigación

Se realizó un estudio transversal en una muestra aleatoria de agricultores, cuya información clínica, epidemiología y biológica fue recolectada entre octubre y noviembre de 2010 para un estudio previo que buscó estimar la seroprevalencia de infección por *Leptospira* (Alarcón-Villaverde et al., 2014).

3.2 Ámbito de estudio

El valle del Alto Mayo es una extensa área de 768 085 hectáreas dedicadas al cultivo de arroz. Esta región se extiende en las provincias de Rioja y Moyobamba del departamento de San Martín, ubicado en la selva nor-oriental del Perú. (Ver Figura 1) Según el censo poblacional del año 2007, estas provincias tienen 220 271 habitantes, y la mayoría de ellos se dedican a la agricultura, ganadería y caza. El valle del alto Mayo está entre 848 y 1000 metros sobre el nivel del mar, tiene un clima sub-tropical, semi-húmedo, con una temperatura anual promedio de 22.5°C (16.5-28.4°C) (Alarcón-Villaverde et al., 2014)

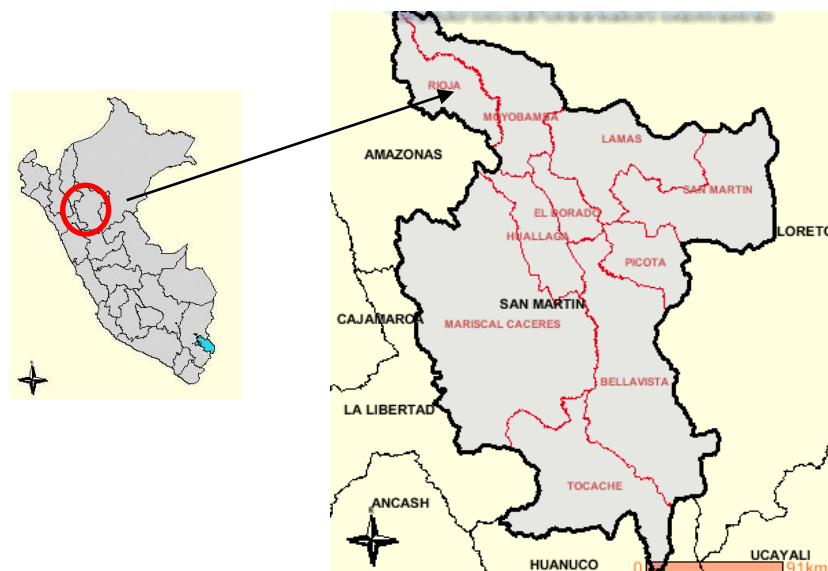


Figura 1: Ámbito geográfico del estudio

Fuente: Instituto Nacional de Estadística e Informática

3.3 Población de estudio

La población del estudio original estuvo conformada de acuerdo a los datos proporcionados por el Proyecto Especial Altomayo (PEAM), se identificó que la Junta de Usuarios de la cuenca del Alto Mayo estuvo conformada por 7610 socios en el ámbito provincial de Rioja y Moyabamba, y estuvo integrada por 11 comisiones de regantes, de esta forma se usó un muestreo estratificado con afijación de Neyman.

3.4 Unidad de análisis

Las unidades de análisis son muestras séricas contenidas en un criovial de 1 ml obtenidos de cada participante del estudio original y almacenadas en los Laboratorios de Biología Molecular del Instituto de Medicina Tropical de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El estudio original enroló a los participantes y obtuvo las muestras séricas entre octubre y noviembre del 2010

3.5 Tamaño muestral

El tamaño muestral calculado corresponde al realizado para el estudio original en el cual se estudió la seroprevalencia de Leptospirosis. Dicha muestra fue estimada para una selección aleatoria estratificada con afijación de Neyman. Los parámetros usados fueron una prevalencia esperada de leptospirosis de 56% (reportada por Fernández et al.) con un margen de error de 5%, un nivel de significancia de 0,05, y un margen de no respuesta de la encuesta de 10%; bajo un marco muestral de 7 610 personas. La muestra estimada fue de 254 agricultores, procedentes de las once comisiones de regantes.

3.6 Selección muestral

La selección muestral del estudio original fue aleatoria dentro de cada estrato, en los casos en que un participante seleccionado no pudo ser contactado, se invitó a otro

trabajador de la misma comisión de riego. De esta forma de captó el siguiente número de personas por comisión de riego (Ver Figura 2):

- El independiente (84 participantes)
- El nuevo triunfo (20 participantes)
- El progreso (46 participantes)
- Naranjillo (23 participantes)
- Naranjos (5 participantes)
- Los independientes (20 participantes)
- El avisado (15 participantes)
- Tioyacu-La Union (19 participantes)
- Huasta (5 participantes)
- Huascayacu (11 participantes)
- El vencedor (20 participantes)

Criterios de inclusión

Para el presente protocolo usaremos las muestras séricas de aquellos participantes que hayan dado su consentimiento informado para uso futuro de sus muestras.

Criterios de exclusión

Muestras en cuyo estado de preservación y volumen no permitan realizar las pruebas de laboratorio.



Figura 2: Tamaño muestral en las 11 comisiones de regantes del Valle del Alto Mayo

Leyenda: Nt (tamaño poblacional), nc (tamaño muestral calculado), ne (número de participantes enrolados)

Fuente: elaboración propia

3.7 Variables

Infección por hanta virus: Consideramos como indicadores de infección actual los resultados positivos de ELISA IgM, mientras que el indicador de infección pasada fue la positividad del ELISA IgG.

Variables demográficas: edad, sexo, lugar de procedencia, tiempo de residencia en San Martín, grado de instrucción.

Variables del hogar y campos de cultivo: tiempo de trabajo como cultivador de arroz, material del techo, paredes y pisos de la vivienda, procedencia del agua de regadío, tiempo de recambio del agua de regadío, tipo de regadío, eliminación de excretas, eliminación de orina, eliminación de basura, cercanía a alcantarillas, desagües abiertos o basurales, presencia de reservorios animales, contacto con roedores (ratas y ratones).

Respecto al nivel de protección de la vivienda para el ingreso de reservorios, se categorizó como alto (techo, piso y pared de cemento y ladrillo), medio (al menos una de las estructuras de material diferente al cemento o ladrillo) y bajo (ninguna de las estructuras de cemento y ladrillo).

Condiciones en el trabajo: tiempo como agricultor (años), horario de trabajo, protección laboral, manipulación de roedores.

Información clínica actual: signos o síntomas sugestivos de dengue, forma de inicio y tiempo de enfermedad.

3.8 Técnicas de recolección de datos

Para el presente estudio usamos la base de datos diseñada para el estudio original, que contiene datos demográficos, clínicos y epidemiológicos de 260 trabajadores de arroz, obtenidos mediante un cuestionario estructurado y examen clínico, para la determinación del estado serológico de hanta virus se usó el repositorio de muestras biológicas conformado por un criovial de 1 ml de suero por cada participante, los cuales estuvieron almacenados a -20°C en el laboratorio de Epidemiología Molecular del Instituto de Medicina Tropical de San Marcos. Dichas muestras fueron llevadas al laboratorio de Zoonosis Bacteriana del Centro Nacional de Salud Pública del Instituto Nacional de Salud donde fueron procesadas en setiembre del 2012.

Se realizó el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) de captura para detectar anticuerpos IgM y ELISA indirecto para anticuerpos IgG (IgG). Ambas pruebas usan antígenos lisados del virus Maciel provistas por el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas, Pergamino de Argentina. Consideramos como indicadores de infección actual los resultados positivos de ELISA IgM, y como indicador de infección pasada la positividad del ELISA IgG.

Para la participación en el estudio original previamente se procedió a la obtención del consentimiento informado escrito. Además, fue solicitado un consentimiento informado escrito por separado para el uso futuro de muestras.

3.9 Análisis e interpretación de información

Realizamos un análisis descriptivo usando frecuencias y porcentajes de los resultados positivos del ELISA IgG e IgM. Las características sociodemográficas, epidemiológicas y laborales de la muestra serán presentadas usando tablas de frecuencia. El análisis estadístico fue realizado en Microsoft Excel®.

3.10 Aspectos éticos

El presente estudio fue aprobado por el Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Salud (Lima-Perú). Además, se tomaron en cuenta las siguientes consideraciones: sólo se incluyeron en el análisis las muestras e información de participantes que brindaron su consentimiento informado para uso futuro.

CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1 Presentación de resultados

Características sociodemográficas de la muestra

Fueron incluidos los resultados de 250 agricultores de arroz (en 10 muestras no se pudo realizar el ELISA por volumen insuficiente). La media de edad fue de 47,02 y la desviación estándar de 13,94 años. La mediana fue 48 años con un intervalo intercuartil de 37 a 58 años. El 84,7% (212/250) fueron varones, sólo el 19,4% (48/248) fueron de la región San Martín, los restantes refirieron como lugar de procedencia Cajamarca (n=129, 52,0%) y Amazonas (n=40, 16,1%). Respecto al grado de instrucción, 60,9% (151/248) tuvieron primaria o menos. El 68,8% (170/247) refiere ganar 500 soles o menos al mes.

Características de vivienda y trabajo

Entre las condiciones del hogar y trabajo, el 42,4% (106/250) de participantes refirió tener viviendas con un nivel de protección bajo (material del piso, techo y pared no fueron de concreto ni ladrillo). En tales condiciones, el 94,4% (235/249) y 81,9% (204/249) reporta haber observado dentro de la vivienda ratas y ratones, respectivamente. El 71,9% (179/249) ha notado que los alimentos almacenados en casa han sido comidos por roedores. (Tabla 1)

El 62,0% (147/237) refiere que su casa se encuentra cerca de vegetación abundante, y 35,9% (89/248) refiere que su casa está cerca a campos de cultivo. El 40,1% (99/247) refiere ser agricultor entre 15 a 29 años. El 68,0% (168/247) refiere trabajar de 6 a 8 horas por días. Durante sus labores agrícolas, el 68,6% (168/245) reporta haber manipulado roedores. (Tabla 1)

Tabla 1: Características demográficas, condiciones del hogar y trabajo agrícola en arroceros del Valle del Alto Mayo

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Sexo (n=249)		
Masculino	221	84,7
Femenino	38	15,3
Grupo etario (años) (n=249)		
<40	76	30,5
40 a 59	120	48,5
≥60	53	21,3
Nivel de instrucción (n=247)		
Analfabeto o primaria	150	60,7
Secundaria o superior	97	39,3
Tiempo de residencia (años) (n=249)		
≤19	71	28,5
20 a 29	77	30,9
≥30	101	40,6
Material de techo de vivienda (concreto)	49	19,6
Material de pared de vivienda (ladrillo)	124	49,6
Material de piso de vivienda (cemento)	126	50,4
Nivel de protección de viviendas		
Alto	48	19,2
Medio	96	38,4
Bajo	106	42,4
Ha observado ratas dentro de la vivienda (Si) (n=249)	235	94,4
Ha observado ratones dentro de la vivienda (Si) (n=249)	204	81,9
Ha observado ratas alrededor de la vivienda (Si) (n=249)	210	84,3
Ha observado ratones alrededor de la vivienda (Si) (n=249)	181	72,7
Vegetación abundante alrededor de la vivienda (Si) (n=237)	147	62,0
Alcantarillas abiertas cerca de vivienda (Si) (n=249)	95	38,2
Vivienda ubicada en zona inundable (Si) (n=244)	91	37,3
Basurales cerca de vivienda (Si) (n=249)	33	13,3
Campos de cultivo cerca de vivienda (Si) (n=248)	89	35,9
Almacena comida en patio o alrededores de vivienda (Si) (n=249)	68	27,3

Ha notado que alimentos han sido comidos por roedores (Si) (n=249)	179	71,9
Tiempo de trabajo como agricultor (años) (n=247)		
<15	58	23,5
15 a 29	99	40,1
≥30	90	36,4
Rango de horas de trabajo por día (n=247)		
≤5	48	19,4
6 a 8	168	68,0
>8	31	12,6
Manipulación de roedor durante el trabajo (Si) (n=245)	168	68,6

Fuente: elaboración propia

Frecuencia de anticuerpos contra hanta virus

Ninguna muestra sérica presentó anticuerpos IgG contra el virus hanta. Encontramos un caso con anticuerpos IgM contra hantavirus (0,40%, IC95%: 0,01 a 2,21). El agricultor con serología positiva era de sexo masculino de 42 años, pertenecía a una comisión de regantes de Moyobamba (Huascayacu), y residía en Moyobamba desde hace 20 años. Presentó serología negativa para dengue (ELISA de captura IgM, IgG e IgA negativos), y para leptospira (ELISA IgM negativo y prueba de aglutinación microscópica negativa).

Exposición en caso con serología positiva

El participante refirió que su vivienda tenía techo de teja, pared de madera y piso de tierra, la eliminación de excretas era en letrina, reportó ver a diario ratas y ratones dentro de la vivienda, también reportó ver una vez por semana ratas y ratones alrededor del domicilio. Refiere que su vivienda se encuentra en zona inundable, y cerca a campos de cultivo, pero que no se encuentra cerca de vegetación abundantes, ni basurales, ni alcantarillas abiertas. Refiere que diariamente los alimentos almacenados son comidos por roedores.

Lleva 30 años como agricultor y trabaja entre seis a ocho horas por día, usualmente trabaja descalzo en los campos de cultivo de arroz, y refiere no usar ningún elemento de protección. Por último, refiere manipular roedores cuando labora en los campos de cultivo y en el hogar. En la evaluación el participante no reportó síntomas y no se identificaron signos clínicos.

4.2 Discusión

El presente reporte es la primera evidencia serológica de infección por hantavirus en la región San Martín, encontramos que, entre 250 agricultores de arroz asintomáticos de esta región tropical de la selva peruana, uno presentó evidencia de infección reciente por hanta virus. A su vez no encontramos ningún agricultor con anticuerpos IgG. Este último hallazgo difiere con lo reportado en la región Loreto, entre 1537 escolares asintomáticos de la ciudad de Iquitos se encontró anticuerpos IgG en el 0,5% de la muestra (Cilloniz, 1998). Otro estudio transversal es 2063 residentes de áreas urbanas y rurales de Iquitos encontró que el 1,7% tuvo anticuerpos IgG contra hantaviriosis, la prevalencia fue mayor en áreas urbanas (2,2%) comparadas con las rurales (1,1%). (Castillo Oré et al., 2012)

El hallazgo de un caso con anticuerpos IgM genera una proporción de 0,40% en nuestra muestra, lo cual es similar a lo encontrado en 5174 pacientes febriles reclutados entre 2007 y 2010 en Iquitos, y entre los cuales se encontró que 15 (0,3%) tuvieron anticuerpos IgM contra hantavirus (Castillo Oré et al., 2012). Al igual que en nuestro estudio los 15 casos positivos a IgM fueron negativos para IgG.

El 2011 fueron reportados dos casos de SPH, ambos procedentes de localidades rurales de la región Loreto (distritos de Indiana y Mazán). El diagnóstico fue realizado mediante ELISA IgM y reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en tiempo real. El secuenciamiento genético presentó una homología del 96% con la secuencia del virus Rio Mamoré (RIOMV). Es importante destacar que los casos eran agricultores de ocupación (Casapía et al., 2012).

Nuestro estudio no buscó evidencia serológica en reservorios roedores, sin embargo, nuestros datos muestran que la mayoría de agricultores de arroz en el valle del Alto Mayo están expuestos a ratones y ratas tanto en los campos de cultivo como en el hogar, dicha situación incrementa el riesgo de zoonosis como la infección por hantavirus. Existe limitada evidencia para la región San Martín sobre la circulación de roedores capaces de ser reservorios del hantavirus. Un estudio realizado en octubre del 2011 encontró como reservorios de leptospirosis a las especies *Mus musculus* (200 ejemplares capturados) y *Oligoryzomys microtis* (11 capturas) (Rosenbaum et al., 2012). El *O. microtis* es considerada una especie nativa del Perú, de amplia distribución en la cuenca del Amazonas, ha sido registrada en localidades de Loreto, Madre de Dios, Pasco y Ucayali, su rango altitudinal se sitúa entre 50 a 500 msnm, y según modelos predictivos el área del valle Alto Mayo tiene una alta probabilidad de presencia de esta especie. (Loaiza, 2018)

Respecto a la circulación del virus en roedores, el primer reporte fue realizado en una muestra de 60 roedores capturados en abril de 1996 en una zona urbana de la ciudad de Iquitos, en 12 de 56 (21,4%) ejemplares de *Oligoryzomys microtis* se identificó anticuerpos contra hantavirus, mientras que cuatro ejemplares de *Rattus rattus* fueron negativos. El secuenciamiento reveló una alta homología con el RIOMV (Watts et al., 1999). Otro estudio realizado en la región de Madre de Dios, capturó 362 roedores entre 2009 y 2010, entre ellos seis (1,7%) tuvieron anticuerpos IgG contra hantavirus, dos especímenes de *Neacomys spinosus*, dos de *Necomys lenguarum* y dos en especies de ratas. El secuenciamiento genético se realizó a partir de un roedor y mostró homología con la variante Andes virus. El roedor más frecuente fue el *Oligoryzomys microtis* (155 capturados), sin embargo, no se identificó evidencia de anticuerpos contra hanta virus en dichos ejemplares (Razuri et al., 2014).

Diversos estudios han documentado la evidencia serológica de hantavirus en personas dedicadas a actividades agrícolas, un estudio realizado el 2011 en el estado de Santa Catarina (Brasil) encontró ocho residentes con anticuerpos IgG de una muestra de 450 personas, de los positivos seis fueron agricultores (Souza et al., 2012); otro estudio

realizado también en el estado de Santa Catarina en el límite con Argentina, encontró que de 340 voluntarios, 12 (3,5%) tuvieron anticuerpos IgG, de estos 11 eran agricultores (Souza et al., 2011). En un área tropical de Colombia, un estudio en 286 agricultores de bajos ingresos encontró anticuerpos IgG contra hantavirus en 24 participantes (8,4%), entre estos sólo dos tuvieron anticuerpos IgM (0,7%) (Guzmán et al., 2013). En Bolivia, en dos localidades de Santa Cruz, se encontró que de 494 personas 9,1% tuvieron anticuerpos IgG contra hantavirus, entre agricultores la prevalencia fue del 15,2% (Montgomery et al., 2012).

En nuestro estudio, no encontramos evidencia serológica de infección pasada por hantaviriosis, los anticuerpos IgG aparecen poco después de la aparición de los anticuerpos IgM, pero sus títulos permanecen elevados más allá de los seis meses y persisten de por vida (Mattar et al., 2015). Sin embargo, si encontramos un agricultor con anticuerpos IgM, estos anticuerpos aparecen relativamente temprano luego de la infección, y su sensibilidad y especificidad llegan al 95,0% a 96,7% y 94,1% a 98,7% (Mattar et al., 2015), respectivamente. El rendimiento diagnóstico es mayor si la prueba usa antígenos de variantes con mayor homología dentro de una determinada área geográfica, sin embargo, existe la posibilidad de falsos positivos en pacientes con anticuerpos IgM por infecciones por Citomegalovirus, Epstein Barr, gripe y micoplasma.

El ELISA IgM empleado en este estudio usó antígenos lisado del virus Maciel (MACV), el cual originalmente fue aislado en Argentina, este virus presenta reacción cruzada con todos los hantavirus reconocidos en el Nuevo Mundo (Guzmán et al., 2013); y es poco probable que los antígenos utilizados de hantavirus hagan reacción cruzada con otros virus hemorrágicos como dengue, o bacterias como rickettsia o leptospirosis. En el caso identificado no hubo serología positiva para dengue y leptospirosis.

La ocurrencia de una infección asintomática ha sido previamente reportada en otros estudios de seroprevalencia, en Bolivia cuatro personas de 494 presentaron anticuerpos IgM, dichos casos fueron asintomáticos al momento de la evaluación (Montgomery et al., 2012), en Perú la presencia de anticuerpos IgM ha sido encontrada en pacientes

oligosintomáticos de Iquitos (Castillo Oré et al., 2012), estos hallazgos sugieren la circulación de especies menos virulenta o no patogénicas de hantavirus.

Nuestro estudio presenta limitaciones, no se pudo realizar pruebas diagnósticas adicionales como la reacción en cadena de la polimerasa, tampoco el secuenciamiento genético que permitiría brindar mayor evidencia científica sobre la distribución del hanta virus en Perú, y si en esta área geográfica circulan alguno de los tres linajes de hanta virus de América del Sur: Andes, Laguna Negra o Rio Mamoré. No se pudo obtener una segunda muestra, lo cual hubiera podido evidenciar el incremento de los títulos de anticuerpos IgG de cuatro a más veces. Otra limitación fue que el diseño muestral fue obtenido para un estudio de seroprevalencia de Leptospirosis la cual es una infección mucho más frecuente, por ende, la frecuencia obtenida no puede ser extrapolable a la población de agricultores de arroz del valle estudiado.

CONCLUSIONES

El estudio muestra la primera evidencia serológica de infección por Hantavirus en la región San Martín, área en la cual previamente no se han notificado casos, ni realizado estudios serológicos. Si bien, no encontramos evidencia de anticuerpos indicativos de infección pasada en agricultores de arroz, este grupo ocupacional está muy expuesto a roedores debido a sus condiciones de vivienda, así como por sus prácticas laborales. Por lo descrito, el hallazgo de un caso con anticuerpos IgM (infección reciente) en un área con evidente perturbación antropogénica que incrementa el riesgo de infecciones transmitidas por roedores amerita atención.

RECOMENDACIONES

Recomendamos conducir estudios que confirmen la circulación del hantavirus en esta región del Perú. Esto requeriría estudios de seroprevalencia en humanos y roedores específicamente diseñadas. También es importante determinar mediante secuenciamiento genético los clados de hantavirus circulantes en esta área y evaluar su

potencial patogénico. Así mismo, se debe implementar una intensiva vigilancia de casos a nivel de establecimientos de salud.

Ante la posible circulación del hantavirus, se recomienda que, en la provincia de Moyobamba, se instruya a los establecimientos de salud considerar al Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus como diagnóstico diferencial de las infecciones respiratorias agudas graves, más aún si existe el antecedente laboral de agricultor de arroz, u otra profesión u oficio que exponga a la persona a roedores. Se debe capacitar al personal de dichos establecimientos en la aplicación de la definición de caso probable, y en que la notificación de estos casos es individual e inmediata, así como en el correcto envío de las muestras al Instituto Nacional de Salud para procesamiento.

También se recomienda la promoción de la salud, a través de las autoridades regionales y locales, mediante la coordinación con los empleadores u organizaciones de agricultores para que faciliten los recursos para la salud ocupacional de los expuestos, mediante elementos de protección, y eliminación de factores que posibiliten la anidación, reproducción y alimentación de los roedores en los campos de cultivo.

Por último, es necesario implementar estrategias de comunicación dirigidas a la población general para la prevención del Síndrome Cardiopulmonar por Hantavirus, las cuales se pueden agrupar en medidas para reducir la exposición, como el mejoramiento de la estructura y ordenamiento de las casas, el manejo y protección de alimentos y agua en los domicilios y centros laborales y el manejo de residuos sólidos; y medidas específicas para manipular roedores, vivos o muertos, o sus heces.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ahlm, C., Thelin, A., Elgh, F., Juto, P., Stiernström, E. L., Holmberg, S., & Tärnvik, A. (1998). Prevalence of antibodies specific to Puumala virus among farmers in Sweden. *Scandinavian Journal of Work, Environment & Health*, 24(2), 104-108. <https://doi.org/10.5271/sjweh.286>

Alarcón-Villaverde, J. O., Romani-Romani, F., Tejada, R. A., Wong-Chero, P., & Céspedes-Zambrano, M. (2014). Seroprevalencia de leptospirosis y características asociadas en agricultores de arroz de una región tropical del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 31(2), 195-203. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2014.312.35>

Alonso, D., Iglesias, A., Coelho, R., Periolo, N., Bruno, A., Córdova, M., Fortunato, E. (2019). Epidemiological description, case-fatality rate, and trends of Hantavirus Pulmonary Syndrome: 9 years of surveillance in Argentina, *Med Virol*, 91, 1173-1181. <https://doi.org/10.1002/jmv.25446>

Cabello C, C., & Cabello C, F. (2008). Zoonosis con reservorios silvestres: Amenazas a la salud pública y a la economía. *Revista médica de Chile*, 136(3), 385-393. <https://doi.org/10.4067/S0034-98872008000300016>

Casapía, M., Mamani, E., García, M. P., Miraval, M. L., Valencia, P., Quino, A. H., Donaires, L. F. (2012). Síndrome pulmonar por hantavirus (virus Río Mamoré) en la Amazonía peruana. *Rev Peru Med Exp Salud Publica*, ; 29(3), 390-5. Recuperado de <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/375/2494>

Castillo Oré, R. M., Forshey, B. M., Huaman, A., Villaran, M. V., Long, K. C., Kochel, T. J., Halsey, E. S. (2012). Serologic Evidence for Human Hantavirus Infection in Peru. *Vector-Borne and Zoonotic Diseases*, 12(8), 683-689. <https://doi.org/10.1089/vbz.2011.0820>

CDC. Hantavirus Pulmonary Syndrome (HPS) Case Definition. (2012). Recuperado de <http://www.cdc.gov/hantavirus/health-care-workers/hps-case-definition.html>

Cilloniz, C. (1998). Evidencia serológica del Virus Hantaan, Sin Nombre y Puumala en la región amazónica de Iquitos. (Tesis de Grado para adoptar grado de Magister en Microbiología). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

de St. Maurice, A., Ervin, E., Schumacher, M., Yaglom, H., VinHatton, E., Melman, S., Knust, B. (2017). Exposure Characteristics of Hantavirus Pulmonary Syndrome Patients, United States, 1993–2015. *Emerging Infectious Diseases*, 23(5), 733-739. <https://doi.org/10.3201/eid2305.161770>

Dearing, M. D., & Dizney, L. (2010). Ecology of hantavirus in a changing world. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1195(1), 99-112. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05452.x>

Dirección General de Epidemiología. MINSA-PERU. (2011) Alerta epidemiológica caso confirmado de síndrome pulmonar por hantavirus en Iquitos—Loreto. Código: AE-DEVE N° 007 – 2011.. Disponible en: Http://www.dge.gob.pe/notas_prensa/2011/ae_deve_2011_007.pdf.

Firth, C., Tokarz, R., Simith, D. B., Nunes, M. R. T., Bhat, M., Rosa, E. S. T., Lipkin, W. I. (2012). Diversity and Distribution of Hantaviruses in South America. *Journal of Virology*, 86(24), 13756-13766. <https://doi.org/10.1128/JVI.02341-12>

Fonseca, L. X., Oliveira, S. V. de, & Duarte, E. C. (2018). Magnitude e distribuição dos óbitos por hantavirose no Brasil, 2007-2015*. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*, 27(2). <https://doi.org/10.5123/S1679-49742018000200011>

Guzmán, C., Mattar, S., Levis, S., Pini, N., Figueiredo, T., Mills, J., & Salazar-Bravo, J. (2013). Prevalence of antibody to hantaviruses in humans and rodents in the Caribbean region of Colombia determined using Araraquara and Maciel virus antigens. *Memórias*

Do Instituto Oswaldo Cruz, 108(2), 167-171. <https://doi.org/10.1590/0074-0276108022013007>

Jameson, L., Newton, A., Coole, L., Newman, E., Carroll, M., Beeching, N., ... Christley, R. (2014). Prevalence of Antibodies against Hantaviruses in Serum and Saliva of Adults Living or Working on Farms in Yorkshire, United Kingdom. *Viruses*, 6(2), 524-534. <https://doi.org/10.3390/v6020524>

Jiang, H., Zheng, X., Wang, L., Du, H., Wang, P., & Bai, X. (2017). Hantavirus infection: A global zoonotic challenge. *Virologica Sinica*, 32(1), 32-43. <https://doi.org/10.1007/s12250-016-3899-x>

Jonsson, C. B., Figueiredo, L. T. M., & Vapalahti, O. (2010). A Global Perspective on Hantavirus Ecology, Epidemiology, and Disease. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(2), 412-441. <https://doi.org/10.1128/CMR.00062-09>

Krüger, D. H., Schönrich, G., & Klempa, B. (2011). Human pathogenic hantaviruses and prevention of infection. *Human Vaccines*, 7(6), 685-693. <https://doi.org/10.4161/hv.7.6.15197>

Loaiza, C. (2018). Modelamiento distributivo de micromamíferos terrestres no voladores en la Amazonía peruana. (Para optar el Grado Académico de Magíster en Zoología con mención en Ecología y Conservación). Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

Mattar, S., Guzmán, C., & Figueiredo, L. T. (2015). Diagnosis of hantavirus infection in humans. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 13(8), 939-946. <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1047825>

Mir, M. A. (2010). Hantaviruses. *Clinics in Laboratory Medicine*, 30(1), 67-91. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2010.01.004>

Montgomery, J. M., Blair, P. J., Carroll, D. S., Mills, J. N., Gianella, A., Iihoshi, N., ... Bausch, D. G. (2012). Hantavirus Pulmonary Syndrome in Santa Cruz, Bolivia:

Outbreak Investigation and Antibody Prevalence Study. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 6(10), e1840. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001840>

Moreli, M. L., Novaes, D. P. da S., Flor, E. C., Saivish, M. V., & Costa, V. G. da. (2017). Seropositivity diagnosis for hantavirus in Jataí, Goiás State, Brazil. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 50(4), 530-534. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0035-2017>

Muñoz-Zanzi, C., Saavedra, F., Otth, C., Domancich, L., Hott, M., & Padula, P. (2015). Serological Evidence of Hantavirus Infection in Apparently Healthy People from Rural and Slum Communities in Southern Chile. *Viruses*, 7(4), 2006-2013. <https://doi.org/10.3390/v7042006>

Pinto Junior, V. L., Hamidad, A. M., Albuquerque Filho, D. de O., & Dos Santos, V. M. (2014). Twenty years of hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: A review of epidemiological and clinical aspects. *The Journal of Infection in Developing Countries*, 8(02), 137-142. <https://doi.org/10.3855/jidc.3254>

Prist, P. R., Uriarte, M., Fernandes, K., & Metzger, J. P. (2017). Climate change and sugarcane expansion increase Hantavirus infection risk. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 11(7), e0005705. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005705>

Razuri, H., Tokarz, R., Ghersi, B. M., Salmon-Mulanovich, G., Guezala, M. C., Albuja, C., Montgomery, J. M. (2014). Andes Hantavirus Variant in Rodents, Southern Amazon Basin, Peru. *Emerging Infectious Diseases*, 20(2), 257-260. <https://doi.org/10.3201/eid2002.131418>

Richter, M. H., Hanson, J. D., Cajimat, M. N., Milazzo, M. L., & Fulhorst, C. F. (2010). Geographical range of Rio Mamoré virus (family Bunyaviridae, genus Hantavirus) in association with the small-eared pygmy rice rat (*Oligoryzomys microtis*). *Vector Borne and Zoonotic Diseases (Larchmont, N.Y.)*, 10(6), 613-620. <https://doi.org/10.1089/vbz.2009.0115>

Rivas, Y. J., Moros, Z., Morón, D., Uzcátegui, M. G., Durán, Z., Pujol, F. H., ... Ludert, J. E. (2003). The seroprevalences of anti-hantavirus IgG antibodies among selected Venezuelan populations. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 97(1), 61-67. <https://doi.org/10.1179/000349803125002788>

Rosenbaum, M., Ghersi, B. M., Canal, E., Tejada, R., Stewart, J., & Montano, S. (2012). Leptospirosis in Mammalian Reservoirs and Surface Water in Alto Mayo Valley, San Martin, Peru. Presentado en The American Society of Tropical Medicine and Hygiene 61st Annual Meeting.

Schultze, D., Fierz, W., Matter, H. C., Bankoul, S., Niedrig, M., & Schmiedl, A. (2007). Cross-sectional survey on hantavirus seroprevalence in Canton St. Gallen, Switzerland. *Swiss Medical Weekly*, 137(1-2), 21-26. <https://doi.org/2007/01/smw-11594>

Slenning, B. D. (2010). Global climate change and implications for disease emergence. *Veterinary Pathology*, 47(1), 28-33. <https://doi.org/10.1177/0300985809354465>

Souza, W. M. de, Machado, A. M., Disner, G. R., Boff, E., Machado, A. R. da S. R., Padua, M. de, ... Miranda, G. B. de. (2012). Antibody levels to hantavirus in inhabitants of western Santa Catarina State, Brazil. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo*, 54(4), 193-196. <https://doi.org/10.1590/S0036-46652012000400002>

Souza, W. M. de, Machado, A. M., Figueiredo, L. T. M., & Boff, E. (2011). Serosurvey of hantavirus infection in humans in the border region between Brazil and Argentina. *Revista Da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*, 44(2), 131-135. <https://doi.org/10.1590/S0037-86822011005000013>

Tian, H., & Stenseth, N. Chr. (2019). The ecological dynamics of hantavirus diseases: From environmental variability to disease prevention largely based on data from China. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 13(2), e0006901. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006901>

Vapalahti, K., Paunio, M., Brummer-Korvenkontio, M., Vaheri, A., & Vapalahti, O. (1999). Puumala virus infections in Finland: Increased occupational risk for farmers.

American Journal of Epidemiology, 149(12), 1142-1151.
<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009769>

Watts, D. M., Popov, V. L., Tesh, R. B., Powers, A. M., Guzman, H., Fulhorst, C. F., & Mercer, D. R. (1999). Isolation and genetic characterization of a hantavirus (Bunyaviridae: Hantavirus) from a rodent, *Oligoryzomys microtis* (Muridae), collected in northeastern Peru. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 61(1), 92-98. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1999.61.92>